

文章编号:1002-4026(2011)03-0022-05

无溶剂条件下 SbCl_3 催化合成二氢嘧啶酮衍生物

马金广¹, 张纪明², 周建华²

(1. 滨州学院计算机科学技术系, 山东 滨州 256603; 2. 山东轻工业学院化学工程学院, 山东 济南 250353)

摘要:用 SbCl_3 作催化剂, 无溶剂条件下合成了一系列二氢嘧啶酮衍生物, 确定了反应的最佳条件为芳香醛、 β -二羰基化合物和尿素的摩尔比为 1:1:1.5, 催化剂用量为芳香醛的 10%, 最佳温度为 70°C 。探讨了反应机理。此方法收率高、反应时间短、操作简便。

关键词:3,4-二氢嘧啶-2-酮; Biginelli 反应; SbCl_3 ; 无溶剂合成

中图分类号:O62 文献标识码:A

SbCl₃ catalyzed synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones under solvent-free condition

MA Jin-guang¹, ZHANG Ji-ming², ZHOU Jian-hua²

(1. Department of Computer Science and Technology, Binzhou University, Binzhou 256603, China;
2. School of Chemical Engineering, Shandong Polytechnic University, Jinan 250353, China)

Abstract: We synthesized a series of 3,4-dihydropyrimidinones with SbCl_3 as a catalyst and no solvent. The acquired optimal reaction conditions are molar ratio of one aromatic aldehydes, one β -dicarbonyl compound and one and a half urea, 0.1 mol catalyst per mol aromatic aldehydes and reaction temperature 70°C . This synthesis method has higher recovery rate and shorter reaction time and can deliver simpler operation, as compared with other traditional Biginelli reactions.

Key words: 3,4-Dihydropyrimidinones; Biginelli reaction; SbCl_3 ; solvent-free synthesis

1893年, Biginelli^[1]首次报道了乙酰乙酸乙酯、芳香醛和脲在浓盐酸催化下于乙醇中加热得到3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物, 这一合成法称为 Biginelli 反应。3,4-二氢嘧啶-2-酮类化合物可广泛用于制备药物^[2], 如钙拮抗剂、降压剂、 α_{1a} -拮抗物等, 因此, 对 Biginelli 反应的研究引起了人们的极大重视。为了提高 Biginelli 反应产率, 人们作了大量的研究工作^[3-8]。本文利用 SbCl_3 做催化剂, 用芳香醛、 β -二羰基化合物和尿素在无溶剂

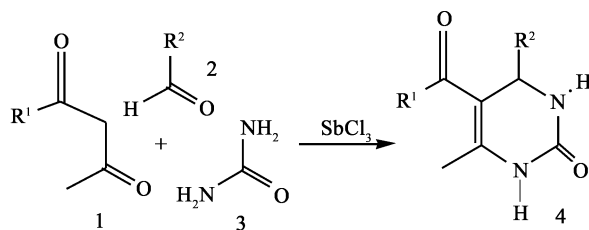


图1 SbCl_3 催化合成3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物

Fig. 1 SbCl_3 -catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones

收稿日期:2011-03-15

基金项目:滨州学院青年人才创新工程基金(BZXYQNLG200813)

作者简介:马金广(1982-),男,硕士,助教,研究方向为化学材料的合成与理论计算,Email:mjg678@163.com

条件下反应,合成了一系列3,4-二氢嘧啶-2-酮(DHPMs)衍生物。该法具有操作简便、反应时间短、产率高、产物易于纯化和对环境友好等优点,见图1。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用显微熔点仪测定,温度计未校正;核磁共振谱用 Bruker DPX 300 MHz 型核磁共振仪测定, d-DMSO 为溶剂, TMS 为内标;红外光谱用 FTIR-8101 红外光谱仪测定 (KBr 压片)。试剂均为分析纯。

1.2 实验步骤

以4a的合成例:在25 mL圆底烧瓶中依次加入苯甲醛(2 mmol)、乙酰乙酸乙酯(2 mmol)、脒(3 mmol)和 SbCl_3 (0.2 mmol)。在磁力搅拌下加热回流,用薄层色谱(TLC)跟踪反应进程。反应完毕,冷却至室温,即析出产物。过滤,用少量乙醚、冰水-乙醇洗涤即得粗产物。粗品用无水乙醇重结晶得无色晶体,产率为93%。

用类似方法合成了化合物4b-4n。所得DHPMs化合物的产率数据列于表1。实验得到的DHPMs的熔点、NMR和IR数据与文献[8-10]

报道一致。

4a-4n的熔点及波谱检测数据如下:

(4a): m. p 207 ~ 208°C (209 ~ 210°C^[8])。 δ_{H} : 1.07 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.18 ~ 7.40 (5H, m), 9.59 (1H, brs), 10.30 (1H, brs)。 IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3240, 3117, 1720, 1700, 1638。

(4b): m. p 216 ~ 217°C (216 ~ 217°C^[8])。 δ_{H} : 1.07 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.45 (3H, s), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, brs), 9.18 (1H, brs)。 IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3242, 3114, 2980, 1701, 1635。

(4c): m. p 220 ~ 221°C (222 ~ 223°C^[8])。 δ_{H} : 1.07 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.95 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.21 ~ 7.49 (4H, m), 7.72 (1H, brs), 9.28 (1H, brs)。 IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3432, 3334, 2980, 1678, 1621, 1534。

(4d): m. p 235 ~ 236°C (236 ~ 238°C^[8])。 δ_{H} : 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.35 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.69 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 9.32 (1H, brs)。 IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3395, 3277, 3154, 2980, 1611, 1481, 1415。

(4e): m. p 211 ~ 213°C (210 ~ 212°C^[8])。 δ_{H} : 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.60 ~ 6.70 (3H, m), 7.05 ~ 7.11 (1H, m), 7.70 (1H, brs),

表1 SbCl_3 催化合成二氢嘧啶酮衍生物产率

Table 1 Yields of SbCl_3 -catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones

序号	R1	R2	产物	时间/h	产率/% ^a
1	OC_2H_5	C_6H_5	4a	6	93
2	OC_2H_5	p-Cl- C_6H_4	4b	6	90
3	OC_2H_5	o-Cl- C_6H_4	4c	6	86
4	OC_2H_5	p-OH- C_6H_4	4d	6	87
5	OC_2H_5	m-OH- C_6H_4	4e	6	90
6	OC_2H_5	p- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	4f	6	91
7	OC_2H_5	p- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	4g	6	90
8	OC_2H_5	m- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	4h	6	84
9	OC_2H_5	p- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	4i	6	84
10	OC_2H_5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	4j	6	47
11	OC_2H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	4k	6	50
12	CH_3	C_6H_5	4l	6	88
13	CH_3	p-Cl- C_6H_4	4m	6	89
14	CH_3	p- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	4n	6	85
15	OC_2H_5	C_6H_5	4a	6	72 ^b
16	OC_2H_5	C_6H_5	4a	6	91 ^c

注:a分离产率,b反应温度为室温,c反应温度为90°C。

9.14 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3510, 3342, 3244, 3122, 2976, 1725, 1642, 1598。

(4f): m. p 198 ~ 200°C (199 ~ 201°C^[8])。δ_H: 1.09 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.25 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.01 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.67 (1H, brs), 9.14 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3310, 3154, 2980, 1671, 1575, 1505, 1460。

(4g): m. p 204 ~ 205°C (205 ~ 206°C^[9])。δ_H: 1.10 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.25 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.12 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.72 (1H, brs), 9.22 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3310, 3154, 2980, 1671, 1575, 1505, 1460。

(4h): m. p 226 ~ 228°C (226 ~ 228°C^[9])。δ_H: 1.07 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.47 (3H, s), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 7.60 ~ 7.70 (2H, m), 7.80 (1H, brs), 8.04 ~ 8.11 (2H, m), 9.28 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3330, 3215, 3100, 2975, 1701, 1634, 1520。

(4i): m. p 207 ~ 209°C (207 ~ 210°C^[9])。δ_H: 1.09 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.49 (3H, s), 3.98 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.27 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.90 (1H, brs), 8.21 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 9.34 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3240, 3118, 2978, 1726, 1700, 1645, 1595, 1521。

(4j): m. p 177 ~ 179°C (178 ~ 180°C^[10])。δ_H: 0.91 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.27 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 - 1.60 (4H, m), 2.30 (3H, s), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.31 (1H, s), 6.31 (1H, brs), 8.56 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3410, 3242, 3115, 1707, 1675, 1644。

(4k): m. p 197 ~ 198°C (196 ~ 197°C^[10])。δ_H: 0.85 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 6.4 Hz), 1.29 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.86 (1H, m), 2.30 (3H, s), 4.17 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.25 (1H, s), 6.30 (1H, brs), 8.66 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3417, 3230, 3111, 1701, 1645。

(4l): m. p 237 ~ 238°C (237 ~ 238°C^[8])。δ_H: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.30 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.20 ~ 7.35 (1H, m), 7.81 (1H, brs), 9.17 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3419, 3252, 3125, 2935, 1707, 1679, 1614。

(4m): m. p 227 ~ 228°C (226 ~ 227°C^[8])。δ_H: 2.10 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.22 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (1H, brs), 9.24 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3415, 3282, 3125, 2938, 1709, 1634, 1491。

(4n): m. p 182 ~ 183°C (183 ~ 184°C^[10])。δ_H: 2.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.20 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.13 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.75 (1H, brs), 9.16 (1H, brs)。IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3418, 3250, 3127, 2958, 1702, 1600, 1499。

2 结果与讨论

2.1 催化剂用量对反应的影响

选择 SbCl₃ 为催化剂,在 70°C 条件下,反应物的配料比为 1:1:1.5 (苯甲醛 2 mmol, 乙酰乙酸乙酯 2 mmol, 脲 3 mmol), 改变催化剂的用量进行实验, 结果见表 2。

由表 2 可知, 在该实验条件下, 随着催化剂的用量增加, 收率也逐渐增加, 当催化剂达到 0.2 mmol 后, 再增加催化剂的用量时收率无明显增加。从经济角度考虑催化剂的用量以芳香醛的 10% 为宜。

表 2 催化剂的用量对 4a 产率的影响

Table 2 Effect of the amount of catalyst used on the yield of compound 4a

催化剂用量 / mmol	反应时间 / h	产率 / %
0.10	8.5	78.6
0.12	7.5	87.4
0.15	6.0	91.2
0.20	6.0	93.0
0.25	6.0	93.0

2.2 反应物摩尔比对反应的影响

以 SbCl_3 为催化剂(0.2 mmol),在 70°C 条件下,改变反应物摩尔比进行实验,结果见表3。

由表3可以看出,增加脲的用量,有利于3,4-二氢嘧啶-2-酮收率的提高,当达到1:1:1.5时,收率最高,继续增加脲的用量,收率已无明显变化。综合考虑,反应物摩尔配比最佳为1:1:1.5。

2.3 反应温度对反应的影响

以 SbCl_3 为催化剂(0.2 mmol),反应物的配料比为1:1:1.5(苯甲醛 2 mmol,乙酰乙酸乙酯 2 mmol,脲 3 mmol),改变反应温度进行实验,结果见表4。

由表4可以看出,增加反应温度有利于3,4-二氢嘧啶-2-酮收率的提高,当达到 70°C 时,收率最高,继续增加反应温度,收率会下降。综合考虑,反应温度最佳为 70°C 。

2.4 反应机理

Biginelli 反应机理在过去的几十年中一直存在着分歧。早在1933年 Folkers^[10]提出反应的第一步是醛和脲在酸的催化下,首先缩合形成 N, N"-苯亚甲基二脲,该中间体在溶液中可转变为高反应活性的酰基亚胺正离子,后者与 β -酮酯缩合得到开链的酰脲。1973年 Sweet 和 Fissekis 提出了不同的反应机理^[11],认为反应的第一步是醛与乙酰乙酸乙酯在酸催化下首先生成羟醛缩合产物,脱去水得到碳正离子,后者再与脲发生缩合反应得到。为了确证 Biginelli 反应机理,1997年 Kappe^[12]通过 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR 检测及截留实验详细地研究了 Binigelli 经典反应的机理。

我们用量子化学理论计算的方法研究了经典 Biginelli 反应的反应机理^[13]。结果表明反应在酸的作用下醛和脲首先生成中间体酰基亚胺正离子,然后与乙酰乙酸乙酯发生缩合反应得到一个开链的酰脲,后者进一步环化、脱水得到相应的3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物。

如图2所示,对于 SbCl_3 催化的 Biginelli 反应,我们认为由于 SbCl_3 具有空轨道,酰基亚胺中间体可与

表3 反应物摩尔比对4a产率的影响

Table 3 Effect of molar ratio of reactants on the yield of compound 4a

$n(\text{benzaldehyde}) : n(\text{ethyl acetoacetate}) : n(\text{urea})$	反应时间/h	产率/%
1:1:1	7	87.7
1:1:1.2	6	90.6
1:1:1.5	6	93.0
1:1:1.8	6	93.0
1:1:2	6	93.0

表4 反应温度对对4a产率的影响

Table 4 Effect of temperature on the yield of compound 4a

反应温度/ $^\circ\text{C}$	反应时间/h	产率/%
25	6	72.0
60	6	86.7
70	6	93.0
80	6	92.4
90	6	91.0

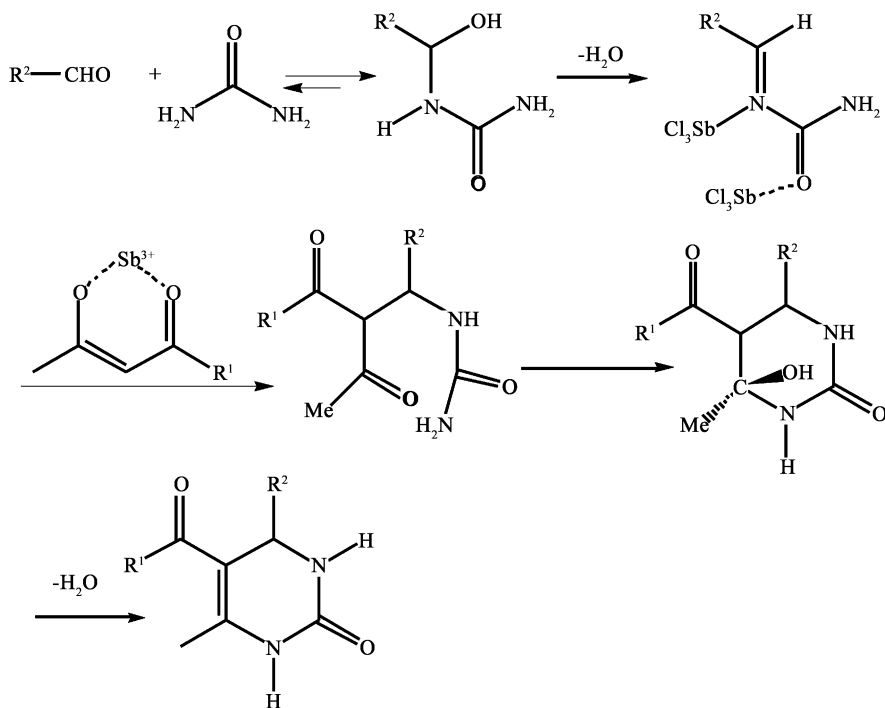


图2 SbCl_3 催化的 Biginelli 反应机理

Fig. 2 Mechanism of Biginelli reaction catalyzed by SbCl_3

Sb^{3+} 通过配位键形成较稳定的配合物, 然后与乙酰乙酸乙酯的烯醇盐发生缩合反应得到开链酰脲, 后者进一步环化脱水得到相应的 3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物。

参考文献:

- [1] BIGINELLI P. The condensation reaction described by Biginelli [J]. *Gazz Chim Ital*, 1893, 23(3): 360–413.
- [2] ATWAL K S, ROVNYAK G C, KIMBALL S D, et al. Dihydropyrimidine calciumchannel blockers. II. 3-Substituted-4-aryl-dihydro-6-methyl-5-pyrimidine carb-oxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines [J]. *Med Chem*, 1990, 33(9): 2629–3035.
- [3] KAPPE C O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog [J]. *Acc Chem Res*, 2000, 33(12): 879–888.
- [4] FU N Y, YUAN Y F, CAO Z, et al. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction [J] *Tetrahedron*. 2002, 58(24): 4801–4707.
- [5] MABRY J, GANEM B. Studies on the Biginelli reaction: a mild and selective route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enamine intermediates [J]. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47(7): 55–56.
- [6] SU W K, LI J J, ZHENG Z G, et al. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by strontium(ii) triflate under solvent-free conditions *Tetrahedron Letters* [J]. 2005, 46(36): 6037–6040.
- [7] WANG L M, QIAN C T, TIAN H, et al. Lanthanide triflate-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidine-2(1H)-thiones by a three-component reaction [J]. *Synth Commun*, 2003, 33(9): 1459–1468.
- [8] CEPANEC I, MLADEN L, FILIPAN-LITVIC M, et al. Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(48): 11822–11827.
- [9] FU N Y, PANG M L, YUAN Y F, et al. Indium(III) Tribromide: An Excellent Catalyst for Biginelli Reaction [J]. *Chinese Chemical Letters* [J], 2002, 13(10): 921–922.
- [10] FOLKERS K, JOHNSON T B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction [J] *J Am Chem Soc*, 1933, 55(9): 3784–3791.
- [11] SWEET F S, FISSEKIS J D. On the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones and the mechanism of the Biginelli reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95(3): 8741–8749.
- [12] KAPPE C O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(21): 7201–7204.
- [13] MA J G, ZHANG J M, JIANG H H, et al. DFT study on mechanism of the classical Biginelli reaction [J]. *Chinese Chemical Letters*, 2008, 19(3): 375–378.